SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Serdolect 4 mg potahované tablety
Serdolect 12 mg potahované tablety
Serdolect 16 mg potahované tablety
Serdolect 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Serdolect 4 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje sertindolum 4 mg
Serdolect 12 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje sertindolum 12 mg
Serdolect 16 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje sertindolum 16 mg
Serdolect 20 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje sertindolum 20 mg

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.
Serdolect 4 mg: oválné, bikonvexní potahované tablety žluté barvy, na jedné straně označené „S4“
Serdolect 12 mg: oválné, bikonvexní potahované tablety oranžové barvy, na jedné straně označené „S12“
Serdolect 16 mg: oválné, bikonvexní potahované tablety tmavě růžové barvy, na jedné straně označené „S16“
Serdolect 20 mg: oválné, bikonvexní potahované tablety světle růžové barvy, na jedné straně označené „S20“

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Serdolect je určen k léčbě schizofrenie.

Kvůli zajištění kardiovaskulární bezpečnosti lze Serdolect užívat pouze u pacientů s nesnášenlivostí nejméně jednoho dalšího antipsychotika.
Serdolect se nemá užívat v nouzových situacích k rychlému zvládnutí symptomů u akutně zmatených pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Serdolect se užívá perorálně jednou denně s jídlem nebo nalačno. V případě potřeby sedace pacienta mohou být současně podány benzodiazepiny.

Upozornění:
Před zahájením a v průběhu léčby sertindolem je zapotřebí provést vyšetření EKG; viz bod 4.4.
Klinické studie naznačily, že sertindol prodlužuje QT interval větší měrou než některá jiná antipsychotika.
Sertindol tedy mohou užívat pouze pacienti s nesnášenlivostí nejméně jednoho dalšího antipsychotika.
Lékař, který předepíše tento léčivý přípravek, musí dodržovat bezpečnostní opatření: viz bod 4.3 a 4.4.

Nastavení dávky

Všichni pacienti zahajují léčbu úvodní dávkou 4 mg sertindolu denně. Tato dávka se postupně zvyšuje po 4 mg v intervalu 4-5 dnů, dokud není dosaženo optimální denní udržovací dávky v rozmezí 12-20 mg. Vzhledem k tomu, že sertindol má α_1-blokující účinek, může se během úvodního zvyšování dávky objevit posturální hypotenze. Úvodní dávka 8 mg nebo rychlé zvyšování dávky významně zvyšuje riziko posturální hypotenze.

Udržovací léčba
V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit až na 20 mg denně. Vzhledem k tomu, že klinické studie spolehlivě neprokázaly lepší účinnost dávky vyšší než 20 mg a prodloužení QT intervalu při užití vyšších dávek může být výraznější, lze uvažovat o užívání maximální dávky 24 mg jen ve výjimečných případech.

Během nastavování dávky a po dosažení udržovací dávky má být pacientům kontrolován krevní tlak.

Starší pacienti
Farmakokinetické studie neprokázaly rozdíl mezi mladými a staršími pacienty. Avšak údaje z klinických studií pro pacienty starší 65 let jsou pouze omezené. Léčba má být zahájena pouze po pečlivém vyšetření kardiovaskulárního systému. U starších pacientů je vhodné nastavovat dávku pozvolněji a obecně podávat nižší udržovací dávky (viz bod 4.4).

Pediatrická populace
Podávání přípravku Serdolect dětem a dospívajícím se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Snížená funkce ledvin
Serdolect může být podáván v obvyklých dávkách pacientům se sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.3). Farmakokinetika sertindolu není ovlivněna hemodialýzou.

Snížená funkce jater
U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater je zapotřebí pomalejší zvyšování dávky a nižší udržovací dávka.

Opětovné nastavení dávky sertindolu po předchozím přerušení léčby
Pokud bylo přerušení léčby kratší než týden, není třeba znovu nastavovat dávku a sertindol je možné užívat ve stejné udržovací dávce, jaká byla podávána naposledy. V případě delšího přerušení léčby je nutno opět dávku postupně nastavovat podle obecného schématu. Před zahájením léčby je nutné provést vyšetření EKG.

Přechod z léčby jiným antipsychotikem
Léčbu přípravkem Serdolect lze zahájit podle doporučeného schématu nastavení dávky a současně vysazovat předchozí perorálně užívané antipsychotikum. V případě předchozí léčby depotními antipsychotiky je Serdolect podán místo další depotní injekce.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Serdolect je kontraindikován u pacientů s nekorigovanou hypokalemií nebo hypomagnesemií.

Serdolect je kontraindikován u pacientů, kteří mají v anamnéze klinicky významné onemocnění kardiovaskulárního systému, kongestivní srdeční selhání, srdeční hypertrofii, arytmii nebo bradykardii (< 50 tepů za minutu).

Serdolect nesmí být užíván k léčbě pacientů s vrozeným prodloužením QT intervalu nebo výskytem této poruchy v rodinné anamnéze, nebo u pacientů se získaným prodloužením QT intervalu (QTc nad 450 ms u mužů a 470 ms u žen).

Serdolect je kontraindikován u pacientů užívajících léky, které prodlužují QT interval:

- antiarytmika třídy Ia a III (např. chinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- některá antipsychotika (např. thioridazin)
- některá makrolidová antibiotika (např. erythromycin)
- některá antihistaminika (např. terfenadin, astemizol)
- některá chinolonová chemoterapeutika (např. gatifloxacin, moxifloxacin).

Uvedený výčet není úplný. Jsou kontraindikovány některé další léčivé látky, které významně prodlužují QT interval (např. cisaprid, lithium).

Je kontraindikována současná léčba s přípravky, které silně inhibují enzymový systém cytochromu P450 3A v játrech (viz bod 4.5):

- imidazolová systémová antimykotika (např. ketokonazol, itrakonazol)
- některá makrolidová antibiotika (např. erythromycin, klarithromycin)
- inhibitory proteáz HIV (např. indinavir)
- některé blokátory kalciových kanálů (diltiazem, verapamil).

Uvedený výčet není úplný a některé další léčivé látky, které významně inhibují enzymový systém CYP3A (např. cimetidin) jsou také kontraindikovány.

Serdolect je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární systém
Klinické studie prokázaly, že sertindol prodlužuje QT interval větší měrou než některá jiná antipsychotika. Střední hodnota prodloužení QT intervalu je vyšší při užití dávek na horní hranici rozmezí doporučených dávek (20 a 24 mg). Prodloužení QTc intervalu je u některých přípravků spojeno se schopností vyvolat arytmii typu torsade de pointes (potenciálně fatální polymorfní ventrikulární tachykardie) a náhlou smrt. Avšak údaje z klinických a předklinických studií nepotvrzují výraznější arytmogenní působení sertindolu v porovnání s jinými antipsychotiky. Sertindol má proto být používán pouze u pacientů s nesnášenlivostí nejméně jednoho dalšího antipsychotika.

Lékař, který předepíše tento lék, musí dodržovat bezpečnostní opatření.

Vyšetření EKG

- před zahájením a v průběhu léčby sertindolem musí být provedeno vyšetření EKG
- léčba sertindolem je kontraindikována u pacientů se vstupním QTc intervalem delším 450 ms u mužů a 470 ms u žen,
- vyšetření EKG se provádí na počátku léčby, při dosažení ustáleného stavu plazmatické hladiny sertindolu (přibližně po 3 týdnech) nebo při dosažení dávky 16 mg denně a opět po 3 měsících léčby. Během udržovací léčby se vyšetření EKG provádí každé 3 měsíce.
- během udržovací léčby je třeba provést vyšetření EKG vždy před a po zvýšení dávky.
- vyšetření EKG se doporučuje provést v případě zahájení současné léčby přípravkem, který může zvýšit hladinu sertindolu v séru nebo při zvýšení dávky tohoto přípravku (viz bod 4.5)
- pokud je během léčby sertindolem zjištěn QTc interval delší než 500 ms, doporučuje se léčbu sertindolem ukončit.
- v případě výskytu palpitací, záchvatu křečí nebo synkop, které by mohly naznačovat výskyt arytmií, je nutno neprodleně provést vyšetření pacienta, včetně EKG.
- vyšetření EKG je v ideálním případě prováděno ráno a pro výpočet hodnoty QTc se přednostně užívá vzorec, který sestavil Bazett nebo Fredericia.

Riziko prodloužení QT intervalu se zvyšuje u pacientů, kteří užívají současně přípravky prodlužující QTc interval nebo přípravky, jež inhibují metabolismus sertindolu (viz bod 4.3).

U pacientů s rizikem vzniku elektrolytové nerovnováhy se doporučuje před zahájením léčby sertindolem vyšetření hladiny draslíku a hořčíku v séru. Nízká hladina draslíku a hořčíku v séru má být upravena před zahájením léčby. Sledování hladiny draslíku v séru se doporučuje u pacientů, u

kterých se vyskytne zvracení, průjem, kteří jsou léčení diuretiky snižujícími hladinu draslíku nebo trpí jinými poruchami elektrolytové rovnováhy.

Vzhledem k tomu, že sertindol vykazuje α_1-blokující účinek, se může v úvodu nastavování dávky vyskytnout posturální hypotenze.

Antipsychotika mohou inhibovat účinek agonistů dopaminu. Sertindol se podává s opatrností pacientům s Parkinsonovou chorobou.

Některá antidepresiva ze skupiny SSRI jako fluoxetin a paroxetin (silné inhibitory CYP2D6) mohou zvýšit plazmatickou hladinu sertindolu dvoj- až trojnásobně. Současné užívání sertindolu s těmito přípravky je možné jen za předpokladu maximální opatrnosti a pokud očekávaný přínos převáží riziko. Může být zapotřebí nižší udržovací dávka a vyšetření EKG má být provedeno vždy před a následně po upravení dávkování těchto přípravků (viz bod 4.5).

U pacientů s pomalým metabolismem izoenzymu CYPD6 lze použít sertindol pouze s opatrností (viz bod 4.5).

Hyperglykemie nebo exacerbace již existujícího diabetu byly zaznamenány ve velmi vzácných případech během léčby sertindolem. U pacientů s diabetem a u pacientů s rizikem vzniku diabetu se doporučuje odpovídající sledování.

Zvýšená mortalita u starších pacientů s demencí
Data ze dvou velkých observačních studií ukázala, že starší pacienti s demencí léčeni antipsychotiky mají mírně zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s těmi, kteří antipsychotika neužívají. Z dostupných dat však nejde spolehlivě odhadnout přesnou míru rizika a jeho příčina zůstává neznáma.
Serdolect není určen k léčbě poruch chování způsobených demencí.

Riziko cerebrovaskulárních nežádoucích účinků
V randomizovaných placebem kontrolovaných studiích se u dementních pacientů léčených některými atypickými antipsychotiky vyskytl přibližně 3násobný nárůst rizika výskytu cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus tohoto nárůstu není znám. Zvýšené riziko není vyloučeno při užívání jiných antipsychotik nebo u jiných populací pacientů. Sertindol má být používán s obezřetností u pacientů s rizikem výskytu cévní mozkové příhody.
Vzhledem ke zvýšenému riziku výskytu kardiovaskulárních onemocnění u starších pacientů má být sertindol užíván s opatrností u starších 65 let. Léčba má být zahájena po pečlivém kardiovaskulárním vyšetření.

Žilní tromboembolismus
V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, mají být před i během léčby sertindolem tyto rizikové faktory rozpoznány a následně mají být uplatněna preventivní opatření.

Snížená funkce jater
Pacienti s lehkým a středně těžkým postižením jater mají být pečlivě sledováni. Doporučuje se pomalejší nastavení dávky a nižší udržovací dávka.

Tardivní dyskineze
Tardivní dyskineze je patrně způsobena hypersenzitivitou dopaminových receptorů v bazálních gangliích jako následek jejich chronické blokády antipsychotiky. V klinických studiích sertindolu byla pozorována nízká incidence výskytu extrapyramidových symptomů; incidence byla porovnatelná s placebem. Dlouhodobá léčba antipsychotiky (zejména při užívání vysokých dávek) je však spojena s rizikem výskytu tardivní dyskineze. V případě výskytu příznaků tardivní dyskineze má být zváženo snížení dávky nebo ukončení léčby.

Záchvaty (epileptické)

Sertindol má být podáván s opatrností u pacientů s výskytem záchvatů v anamnéze.

Neuroleptický maligní syndrom
V souvislosti s léčbou antipsychotiky se vyskytl potenciálně fatální syndrom zvaný neuroleptický maligní syndrom (NMS). Zvládnutí tohoto syndromu zahrnuje okamžité přerušení podávání antipsychotik.

Příznaky z vysazení
Příznaky z vysazení zahrnující nauzeu, zvracení, pocení a nespavost byly zaznamenány při náhlém přerušení léčby antipsychotiky. Může dojít také k návratu psychotických symptomů a vzniku mimovolních pohybů (např. akatizie, dystonie nebo dyskineze). Doporučuje se proto postupné ukončování léčby.

Pomocné látky
Tablety obsahují monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy nebo galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko prodloužení QT intervalu v souvislosti s léčbou sertindolem může být zvýšeno při současném užívání přípravků, které signifikantně prodlužují QT interval. Současná léčba takovými přípravky je proto kontraindikována (viz bod 4.3). Příkladem takové interakce je současné užívání chinidinu a sertindolu. Kromě prodloužení QT intervalu (viz bod 4.3) chinidin též výrazně inhibuje izoenzym CYP2D6.

Sertindol je značně metabolizován izoenzymy CYP2D6 a CYP3A, které jsou součástí cytochromu P450. CYP2D6 je v lidské populaci polymorfní a oba izoenzymy mohou být inhibovány různými psychofarmaky nebo jinými léčivými přípravky (viz bod 4.4).

CYP2D6
Plazmatická koncentrace sertindolu je zvýšena dvoj- až trojnásobně při současném podávání fluoxetinu nebo paroxetinu, které jsou silnými inhibitory CYP2D6. Současné užívání sertindolu s přípravky inhibujícími izoenzym CYP2D6 (včetně fluoxetinu a paroxetinu) je možné pouze s nejvyšší opatrností. Doporučuje se nižší udržovací dávka sertindolu a vyšetření EKG musí být provedeno před a následně po jakékoliv změně dávkování takových přípravků (viz bod 4.4).

CYP3A
Mírné zvýšení plazmatické koncentrace sertindolu (< 25 %) bylo zaznamenáno při současném užívání s makrolidovými antibiotiky (např. erythromycin, inhibitor CYP3A) a s blokátory vápníkových kanálů (diltiazem, verapamil). Toto zvýšení je výraznější u tzv. pomalých metabolizátorů izoenzymu CYP2D6, protože vylučování sertindolu je ovlivněno izoenzymem CYP2D6 a izoenzymem CYP3A. Protože není možné rutinně zjišťovat, kdo je pomalým metabolizátorem izoenzymu CYP2D6, je současné podávání inhibitorů izoenzymu CYP3A a sertindolu kontraindikováno. Jejich současné užívání může vést ke zvýšení hladiny sertindolu v krvi (viz bod 4.3).

Metabolismus sertindolu je výrazně zvýšen induktory CYP izoenzymů, zejména rifampicinem, karbamazepinem, fenytoinem a fenobarbitalem. Plazmatická hladina sertindolu se tak může dvoj- až trojnásobně snížit. Snížený antipsychotický účinek způsobený současným užíváním s těmito přípravky nebo jinými induktory může vyžadovat zvýšení dávky sertindolu na horní hranici dávkového rozmezí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Při perorálním podávání sertindolu myším a potkanům, kdy systémová expozice byla podobná nebo nižší než systémová expozice předpokládaná u člověka při maximální klinické doporučené denní dávce, se ukázalo, že sertindol narušuje samčí fertilitu. Narušení fertility dospělých samců, které bylo reverzibilní, bylo nejspíš způsobeno antagonistickým působením na α_1-adrenoceptory. Potomci samic, léčených sertindolem, se také méně často pářili a vykazovali nižší fertilitu.

U lidí byly hlášeny takové nežádoucí účinky, jako jsou hyperprolaktinemie, galaktorea, erektilní dysfunkce, porucha ejakulace a ejakulační selhání. Tyto nežádoucí účinky mohou mít nežádoucí dopad na ženskou a/nebo mužskou sexualitu a fertilitu.

Jestliže se projeví klinicky významná hyperprolaktinémie, galaktorea nebo sexuální dysfunkce, ošetřující lékař má zvážit možnost snížení dávky (je-li to možné) nebo ukončení léčby sertindolem.

Po ukončení léčby jsou tyto účinky reverzibilní.

Těhotenství
Bezpečnost podávání sertindolu v těhotenství nebyla stanovena.

Sertindol nevykázal teratogenní účinky během reprodukčních studií u zvířat. V peri- a postnatálních studiích s laboratorními potkany byla zjištěna snížená plodnost při dávce, která se nachází v terapeutickém rozmezí pro klinickou praxi (viz bod 5.3).
Sertindol nemá být během těhotenství užíván.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně sertindolu), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto mají být novorozenci pečlivě monitorováni.

Kojení
Klinické studie u kojících matek nebyly provedeny, avšak předpokládá se, že se sertindol vylučuje do mateřského mléka.

Pokud je léčba sertindolem považována za nezbytnou, má se zvážit přerušení kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sertindol nepůsobí sedativně, avšak pacientům se doporučuje neřídit motorová vozidla a neobsluhovat stroje do doby, než zjistí, jak na ně tento přípravek působí.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích se sertindolem byly pozorovány tyto nežádoucí účinky s výskytem vyšším než 1 % a významně vyšším výskytem oproti placebu (seřazeno podle klesající frekvence výskytu): rinitida/kongesce nosní sliznice, abnormální ejakulace (snížený objem ejakulátu), závratě, sucho v ústech, posturální hypotenze, zvýšení tělesné hmotnosti, periferní otoky, dyspnoe, parestezie a prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4).

Extrapyramidové symptomy (EPS)
Četnost výskytu EPS u pacientů léčených sertindolem byla stejná jako u pacientů užívajících placebo. V klinických studiích kontrolovaných placebem se nelišilo množství pacientů, kteří byli léčeni pro výskyt EPS ve skupině užívající sertindol a placebo.

Některé nežádoucí účinky se objeví na počátku léčby a vymizí v jejím dalším průběhu, např. posturální hypotenze.

Přehled nežádoucích účinků je seřazen dle tříd orgánových systémů a frekvence jejich výskytu:

velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinky**
Endokrinní poruchy	Méně časté	Hyperprolaktinemie
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Hyperglykemie
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě, parestezie
	Méně časté	Synkopa, křeče, poruchy hybnosti (zvláště tardivní diskineze viz bod 4.4)
	Vzácné	V souvislosti se sertindolem byly hlášeny případy neuroleptického maligního syndromu (viz bod 4.4)
Srdeční poruchy	Časté	Periferní otok Prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4)
	Méně časté	Torsade de pointes (viz bod 4.4)
Cévní poruchy	Časté	Posturální hypotenze (viz bod 4.4)
	Není známo	Žilní tromboembolismus včetně případů embolie plic a hluboké žilní trombózy byly hlášeny při podávání antipsychotik.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Rinitida/kongesce nosní sliznice
	Časté	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Časté	Sucho v ústech
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím	Není známo	Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi časté	Anejakulace
	Časté	Porucha ejakulace Erektilní dysfunkce
	Méně časté	Galaktorea
Vyšetření	Časté	Výskyt erytrocytů v moči, výskyt leukocytů v moči

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutním předávkováním jsou omezené. Byly zaznamenány fatální případy. Nicméně pacienti, kteří požili odhadované dávky až do výše 840 mg, se zotavili bez následků. Při předávkování byly zaznamenány následující symptomy: somnolence, setřelá řeč, tachykardie, hypotenze a

přechodné prodloužení QTc intervalu. Byly zaznamenány případy výskytu torsade de pointes, často při současném užití s jinými přípravky, které mohou torsade de pointes způsobit.

Léčba
V případě akutního předávkování je nutno zajistit podporu dýchání a dostatečný přísun kyslíku.

Okamžitě má být zahájeno sledování EKG a vitálních funkcí. Pokud je zjištěno prodloužení QTc intervalu, doporučuje se sledovat EKG, dokud se QTc nevrátí k normální hodnotě. Je třeba vzít v úvahu eliminační poločas sertindolu, který činí 2-4 dny.

Má být zajištěn intravenózní přístup a zváženo podání aktivního uhlí a laxativ. Je třeba počítat s možností, že pacient požil více různých přípravků.

Není k dispozici specifické antidotum sertindolu a sertindol není možné odstranit dialýzou. Proto má být zavedena odpovídající podpůrná opatření. Hypotenzi a cirkulační kolaps je třeba zvládnout vhodnými prostředky např. intravenózním podáním tekutin. Sympatomimetika (adrenalin, dopamin) lze použít k podpoře oběhových funkcí s opatrností, protože stimulace β-receptorů v kombinaci s inhibicí α_1-receptorů způsobenou sertindolem může hypotenzi ještě prohloubit.

V případě podání antiarytmik je třeba vzít v úvahu, že chinidin, disopyramid a prokainamid mohou teoreticky zvyšovat riziko prodloužení QT intervalu, které může být způsobeno také sertindolem.

V případě výskytu závažných extrapyramidových symptomů lze podat anticholinergika. Je třeba pokračovat v pečlivém sledování a monitorování, dokud se pacient nezotaví.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipsychotika, neuroleptika; indolové deriváty
ATC kód: N05A E03

Neurofarmakologický profil sertindolu, jako antipsychotika, je pravděpodobně odvozen z jeho selektivního inhibičního účinku na mesolimbické dopaminergní neurony a zároveň z vyváženého inhibičního účinku na centrální dopaminové receptory D2, serotoninové receptory 5-HT2 a α_1- adrenergní receptory.

Ve farmakologických studiích u zvířat sertindol spontánně inhiboval dopaminové neurony v mesolimbické ventrální tegmentální oblasti (VTA) s více než 100krát vyšší selektivitou v porovnání s inhibicí dopaminových neuronů v substantia nigra pars compacta (SNC). Inhibice aktivity SNC se považuje za příčinu extrapyramidového syndromu při léčbě neuroleptiky.

Antipsychotika zvyšují hladiny prolaktinu v séru pomocí blokády dopaminu. Pacienti užívající sertindol však měli během krátkodobé i dlouhodobé (roční) studie hladiny prolaktinu ve fyziologickém rozmezí. Nicméně během užívání sertindolu po uvedení na trh byly vzácně hlášeny hyperprolaktinemie a případy související s prolaktinem

Sertindol nepůsobí na muskarinové a na histaminové receptory H_1. U sertindolu se tedy nevyskytuje anticholinergní ani sedativní účinek, který má vztah právě k těmto receptorům.

Další informace o klinických studiích
Mezinárodní prospektivní kohortová studie sertindolu (SCoP) byla vedena jako rozsáhlá prostá studie za normálních podmínek užívání. Srovnávala všechny příčiny mortality, kardiální bezpečnosti a suicidality při užívání sertindolu nebo risperidonu. Šlo o prospektivní, randomizovanou a částečně zaslepenou studii se dvěmi paralelními skupinami; sertindol (n=4930) a risperidon (n=4928) podávané po dobu až 4 let.

Všeobecná mortalita (první primární cílový parametr) byla u sertindolu a risperidonu podobná. Příčiny úmrtí se lišily mezi dvěma léčenými skupinami. Hlavní příčina úmrtí u skupiny léčené sertindolem byla srdeční, se signifikantně vyšším rizikem srdeční mortality než u skupiny léčené risperidonem. Pacienti léčení sertindolem měli nižší riziko suicidálních pokusů, ačkoli riziko kompletního suicida se u obou skupin signifikantně nelišilo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sertindol je metabolizován v játrech, eliminační poločas je přibližně 3 dny. Při opakovaném podání clearance sertindolu klesá na průměrnou hodnotu 14 l/h (ženy mají o přibližně 20 % nižší zdánlivou clearance než muži, přestože clearance přepočítané na tělesnou hmotnost jsou porovnatelné). Při opakované dávce dochází k vyšší kumulaci, než by se mohlo odvodit z jednotlivé dávky. Tento fakt je způsoben zvýšením systémové biologické dostupnosti. Při dosažení ustáleného stavu je clearance nezávislá na dávce a plazmatické koncentrace odpovídají dávce. Ve farmakokinetice sertindolu se vyskytuje mírná interindividuální variabilita, způsobená polymorfismem cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). Pacienti, kteří mají nedostatečně rozvinutou funkci tohoto hepatálního enzymu, mají clearance poloviční až třetinovou ve srovnání s rychlými metabolizátory CYP2D6. U pomalých metabolizátorů (maximálně 10 % populace) proto dosahuje plazmatická hladina 2-3krát vyšších hodnot. Hladiny sertindolu tedy nejsou správnými ukazateli jeho terapeutického účinku u jednotlivých pacientů a dávkování by mělo být hodnoceno dle léčebného účinku a snášenlivosti.

Absorpce
Sertindol se velmi dobře vstřebává. Po perorálním podání dosahuje sertindol maximální hladiny za přibližně 10 hodin (T_{max} = 10 hod). Různé síly jsou bioekvivalentní. Potrava a antacida s obsahem hlinitých a hořečnatých solí nemají klinicky významný vliv na rychlost a rozsah absorpce sertindolu.

Distribuce
Zdánlivý distribuční objem sertindolu (V_{β}/F) po opakované dávce je přibližně 20 l/kg. Vazba sertindolu na plazmatické bílkoviny je přibližně 99,5 %; primárně se váže na albumin a kyselý α_1-glykoprotein. U pacientů léčených doporučenými dávkami bylo 90 % naměřených koncentrací nižších než 140 ng/ml (~ 320 nmol/l). Sertindol proniká do červených krvinek v poměru krev/plazma = 1,0. Sertindol snadno proniká přes hematoencefalickou a placentární bariéru.

Metabolismus
V lidské plazmě byly zjištěny dva metabolity: dehydrosertindol (vzniká oxidací imidazolidinového kruhu) a norsertindol (vzniká N-dealkylací). Koncentrace dehydrosertindolu je přibližně 80 % a norsertindolu 40 % v poměru ke koncentraci původní látky v ustáleném stavu. Účinek sertindolu je způsoben především původní látkou a metabolity nevykazují klinicky významný farmakologický účinek.

Eliminace
Sertindol a jeho metabolity se vylučují velmi pomalu, 14 dní po podání se zcela vyloučí 50-60 % radioaktivně značené perorální dávky. Přibližně 4 % podané dávky se vyloučí močí ve formě původní látky a metabolitů. Původní látky je v moči méně než 1 % z celkově podané dávky. Sertindol je z organismu vylučován zejména stolicí ve formě původní látky a metabolitů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích s laboratorními zvířaty bylo pozorováno prodloužení QT intervalu, které bylo pravděpodobně způsobené inhibicí pomalých draslíkových kanálů (I_{Kr}, HERG). Na Purkyňových vláknech pocházejících z myokardu králíka a psa se však neprokázala časná depolarizace sertindolem. Přítomnost časné depolarizace je nutnou podmínkou k vyvolání torsade de pointes (TdP). Sertindol nevyvolal komorovou arytmii typu TdP na sinoatriálním uzlu izolovaného králičího srdce ani při experimentálně vyvolané těžké hypokalemii (1,5 mmol) a bradykardii. Nicméně převzetí poznatků o prodloužení QT intervalu a arytmiích získaných v předklinických studiích do klinické praxe může být ztíženo výraznými mezidruhovými rozdíly.

Akutní toxicita sertindolu je nízká. Ve studiích chronické toxicity u laboratorních potkanů a psů při dávkách 3-5krát vyšších, než jsou dávky užívané v klinické praxi, byly pozorovány některé účinky související s farmakologickými vlastnostmi léčiva.

Reprodukční studie u zvířat neprokázaly teratogenní účinek. V peri/postnatální studii s potkany byla zaznamenána zvýšená mortalita mláďat, snížený přírůstek tělesné hmotnosti a opoždění vývoje mláďat. Tyto účinky při dávkách podobných nebo nižších, než je maximální doporučená denní dávka (pro dospělé v mg/m^2) byly spojeny s pozorovaným projevem toxicity u matek. Frekvence páření a fertilita byly u potomků samic léčených sertindolem sníženy.

Páření a plodnost u dospělých potkaních samců byly ovlivněny při užití dávek 0,14 mg/kg/den a vyšších. Reverzibilní poškození plodnosti se připisuje farmakologickému profilu sertindolu.

Ve studiích genotoxicity *in vitro* a *in vivo* sertindol nepůsobil genotoxicky. Ve studiích karcinogenity prováděných na myších a potkanech nebyl prokázán vyšší výskyt nádorů souvisejících s podáváním sertindolu v klinické praxi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
kukuřičný škrob
monohydrát laktosy
hyprolosa
mikrokrystalická celulosa
sodná sůl kroskarmelosy
magnesium-stearát

Obal tablety:
hypromelosa
oxid titaničitý
makrogol 400 a
Serdolect 4 mg: žlutý oxid železitý
Serdolect 12 mg: žlutý oxid železitý, červený oxid železitý
Serdolect 16 mg: červený oxid železitý
Serdolect 20 mg: žlutý oxid železitý, červený oxid železitý, černý oxid železitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Serdolect 4 mg: PVC/PVdC laminátový blistr s hliníkovou folií, krabička.
Velikost balení: 30 potahovaných tablet.

Serdolect 12, 16 a 20 mg: PVC/PVdC laminátový blistr s hliníkovou folií, krabička.

Velikost balení: 28 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Serdolect 4 mg: 68/672/96-A/C
Serdolect 12 mg: 68/672/96-B/C
Serdolect 16 mg: 68/672/96-C/C
Serdolect 20 mg: 68/672/96-D/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 11. 1996
Datum posledního prodloužení registrace: 20. 8. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 7. 2020